FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

N° 895

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Omer URANIE

Né le 25 Septembre 1932, à Morne-à-l'eau (Guadeloupe)

Présentée et soutenue publiquement le 196

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MALADIE DE "MINKOWSKI CHAUFFARD"

Président : M. LAPLANE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Omer URANIE

Né le 25 Septembre 1932, à Morne-à-l'eau (Guadeloupe)

Présentée et soutenue publiquement le 196

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MALADIE DE "MINKOWSKI-CHAUFFARD"

Président : M. LAPLANE, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart-d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Gaston CORDIER,

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; - *Cochin :* Leger (L.) ; - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) ; - *Pitié :* Cordier (G.) ; - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) ; - *Salpêtrière :* Sicard (A.) ; - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.) ; - *Cochin :* Brouet (G.) ; - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) ; - *Lariboisière :* Sèze (S. de) ; - *Pitié :* Dreyfus (G.) ; - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.) ; - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) ..	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . ..	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique ..	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . ..	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . ..	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . ..	Kreis (B.)

Médecine : Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Lambling (A.) ; Lhermitte (F.) ; Pequignot (H.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).
Rhumatologie .. .. .. Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.) ; Couinaud (C.) ; Gillot (C.) ; Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.) ; Chomette (G.) ; Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.* ; Nezeloff (Ch.) ; Orcel (L.) ; Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.) ; Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.) ; *pr. s. ch.* ; Christol (D.) ; Daguet (G.) ; Le Minor (L.) ; Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.) ; Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.) ; Dreyfus (J.-Cl.) ; Gonnard (P.) ; Jérome (H.) ; Kruh (J.) ; Legrand (J.-Cl.) ; Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.) ; Boivin (P.) ; Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.) ; Denoix (P.) ; Mathé (G.) ; Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.) ; Duperrat (B.) ; Hewitt (J.) ; Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.) ; Bilski-Pasquier (G.) ; Dausset (J.) ; Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.* ; Da Lage ; Marois (M.) ; Racadot (J.) ; Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.) ; Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.) ; Corre-Hurst (Mme L.) ; Roussel (A.) ; Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.) ; Lissac (J.) ; Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.) ; Crosnier (J.) ; Richet (G.) ; Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.) ; Fournier (E.) ; Gueniot (M.) ; Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.) ; Cathala (H.) ; Escourolle (R.) ; Gautier (J.-Cl.) ; Lapresle (J.) ; Lereboullet (J.) ; Pichot (P.) ; Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.) ; Hervet (E.) ; Le Lorier (G.) ; Lévy (J.) ; Lewin (D.) ; Musset (R.) ; Robey (M.) ; Seneze (J.) ; Sureau (C.) ; Tchobroutsky (Mme C.) ; Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.) ; Fontaine (M.) ; MM. Brégeat (P.) ; Dubois (A.) ; Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.) ; Maurer (P.) ; Meary (R.) ; Postel (M.) ; Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.) ; Pialoux (P.) ; Sergent (H.).

Parasitologie : MM. Golvan (Y.); Ho Thi Sang (Mlle); Lapierre (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Blondeau (Ph.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dautry (P.); Demirleau; Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Galey (J.-J.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart-d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Loygue (J.); Maillard (J.-N.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Prémont (M.); Robert (H.); Thomeret (G.); Vaysse (J.).

Pathologie exotique : M. Schneider (J.)

Pathologie expérimentale : MM. Berthaud (P.); Cottenot (Fr.); Lœper (J.), *pr. s. ch.* ; Maurice (J.); Mikol (Cl.); Paupe (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. Acar (J.); Auquier (L.); Aussannaire (M.); Beaumont (J.-L.); Bernier (J.-J.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Canivet (J.); Carlotti (J.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Cloarec (M.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Debray (J.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Funck-Brentano (J.-L.); Grivaux (M.); Hazard (J.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Lagrue (G.); Lesobre (R.); Leveque (B.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nenna (A.); Nick (J.); Poulet (J.); Royer (P.); Tcherdakoff (Ph.); Thibault (Ph.); Tourneur (R.); Villiaumey (J.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. Alagille (D.); Alison (J.); Canlorbe (P.); Gorin (R.); Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Lestradet (H.); Mallet (R.); Mande (R.); Minkowsky (A.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rey (J.); Ribierre (M.); Rossier (A.); Vialatte (J.);

Pharmacologie : MM. Boissier (J.); Lechat (P.).

Physiologie : MM. Barres (G.); Durand (J.); Girard (Fr.), *m. conf.* ; Hugelin (A.); Laurent (D.); Scherrer (J.), *pr. s. ch.* ; Vasseur (B.);

Physique médicale : MM. Chanteur (J.); Coursaget (J.); Gremy (F.), *m. conf.* ; Milhaud (G.); Pagès (J.-Cl.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-C.), *pr. s. ch.* ; Tubiana (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. Decroix (G.); Israel (L.); Meyer (A.); Renault (P.); Sors (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. Deniker (P.); Duche (D.); Flavigny (H.).

Radiologie médicale : MM. Dubost (J.); Lefebvre (J.); Michel (J.-R.).

Rhumatologie : M. Massias (P.).

Stomatologie : MM. Cauhepe (J.); Cernea (P.); Chaput (Mme A.), *m. c. agr.* ; Crepy (Cl.); Fleury (R.); Grellet (M.).

Thérapeutique : MM. Chassagne (P.); Fouet (P.); Labet (R.); Marche (J.).

Urologie : MM. Auvert (J.); Moulonguet (A.); Quenu (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. Debeyre (J.).
Clinique chirurgicale : M. Verne (J.-M.).
Clin. médic. : MM. Rambert (P.); Thieffry (S.).
Clinique obstétricale : MM. Grasset (J.); Mayer (M.); Morin (P.).

Clinique ophtalmologique : M. Desvignes (P.).
Clinique pédiatrique et puéri. : M. Laplane (R.).
Clinique psychiatrique : M. Baruk (H.).
Clinique urologique : M. Kuss (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. Haudurov (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. Rudler (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.)
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.)

Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Le Noir (G.), Quiévreux (E.).
Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (F.), Mlle Laurent (H.); Docteur Schiller (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur R. LAPLANE

Professeur d'Hygiène et Clinique de la Première Enfance
à l'Hôpital Trousseau

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Il nous a communiqué avec la plus grande bienveillance les observations cliniques que nous présentons.

Qu'il nous permette de lui témoigner ici notre gratitude et notre respect.

Au Docteur G. BERTHET

Ancien Chef de Clinique
Médecin de l'Hôpital Saint-Camille

ET

Au Docteur R. ROISIN

Ancien Chef de Clinique
Médecin de l'Hôpital Saint-Camille

Il nous serait impossible de dire tout ce que vous nous avez appris au fil des heures, au cours des consultations, dans les discussions au lit du malade.

Puissions-nous être digne de l'accueil que vous nous avez toujours réservé.

Au Docteur J.-L. FONTAINE

Chef de Clinique

Assistant des Hôpitaux

Nous le remercions très respectueusement des marques de bienveillance et de sympathie qu'il nous a témoignées.

Au Docteur J. DUPAGNE

Ancien Chef de Clinique

Qui a bien voulu nous honorer de son amitié.

Au Docteur F. DUBOURG

Qui nous a beaucoup appris.

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

INTRODUCTION

Originaire des Antilles et plus précisément de l'île de la Guadeloupe, deux faits médicaux marquèrent notre adolescence :

1° Les ulcères de jambe survenant sans cause apparente sur des membres absolument sains, tant au point de vue vasculaire que nerveux :

— ulcérations malléolaires récidivantes uni ou bilatérales fréquentes chez les enfants ;

— les ulcères de jambe chroniques, plus fréquents chez certaines vieilles femmes : ulcères atones d'évolution traînante pendant des années, n'évoluant pas facilement vers la guérison, au point tel que la croyance populaire faisait une relation entre la cicatrisation de la plaie et la mort prochaine de son porteur.

2° Le ton sentencieux de notre médecin scolaire qui trouvait une grosse rate à la plupart d'entre nous.

Bien que la pathogénie des ulcères de jambe reste très discutée et que leurs causes demeurent diverses, il n'en reste pas moins que ceux-ci, en dehors de certaines parasitoses, sont des accidents communs à plusieurs variétés d'anémies hémolytiques congénitales et parfois le signe révélateur, ceci le plus souvent associé à une anomalie de la rate.

Voilà les raisons, assez minces peut-être, pour lesquelles nous nous sommes intéressés aux anémies hémolytiques congénitales et, ce faisant, nous nous sommes adressés à la plus anciennement connue : l'Anémie hémolytique héréditaire type Minkowski-Chauffard.

Nous avons réuni quatre observations. Elles nous ont été confiées par le Professeur R. Laplane, de la Chaire d'Hygiène et Clinique de la Première Enfance de l'Hôpital Trousseau.

Pour ne pas surcharger le texte, le résumé de nos observations sera donné au début du travail. Leur étude clinique et l'analyse de quelques travaux parus sur la question dans la littérature médicale

serviront de base à la revue d'ensemble que nous désirons présenter ; nous serons amenés à envisager successivement :

— Dans une première partie de généralités : le mécanisme de l'hémolyse et ses effets secondaires.

— Dans une deuxième partie : la maladie hémolytique héréditaire, type Minkowski-Chauffard, et son traitement.

— Dans une troisième partie, nous envisagerons en diagnostic différentiel les autres anémies hémolytiques génotypiques :
  — hémoglobinoses (thalassémie, drépanocytose, etc.) ;
  — l'elliptocytose génotypique ;
  — les anémies hémolytiques génotypiques non sphérocytaires.

CHAPITRE I

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Née le 6 décembre 1950, Martine W... est admise à l'hôpital le 11 juillet 1964.

Histoire de la maladie :

Début à l'âge de cinq ans : ictère durant quinze jours, le teint est à la fois anémique et subictérique.

Ensuite, évolution calme, puis poussées aiguës d'hémolyse.

Lors d'une poussée, on découvre une splénomégalie. L'aspect général indique un retard staturo-pondéral ; retard scolaire.

A quatorze ans, pas de développement pubertaire (développement mammaire et pilosité pelvienne minimes).

Depuis six mois : douleur articulaire du genou, talalgie.

Tout le reste de l'examen est négatif.

L'examen hématologique montre à diverses reprises une anémie avec un chiffre de globules rouges oscillant entre 3.000.000 et 3.800.000 par exemple, le 4 juin 1963 :

— G.R. : 3.850.000 ; V.G. : 0,76 ; réticulocytes : + de 1 % ;

— G.B. : 8.200 ; vitesse de sédimentation : 6 (première heure) ; 12 (deuxième heure) ;

— fer sérique : 180 γ % ; bilirubine indirecte : 44 mg ‰.

A l'Hôpital Trousseau, en juillet 1964, les radiographies de face et de profil montrent l'ombre de la rate qui est volumineuse.

L'étude hématologique montre :

— G.R. : 3.000.000 ;

— G.B. : 6.300 ; polyn. : 60 ; éos. : 2 ; lymph. : 33 ;

— plasmocytes : 2 ; anisochromie avec anisocytose.

Au total, le syndrome hémolytique est démontré par les signes cliniques : splénomégalie, anémie permanente, augmentation de la bilirubine libre, mais la réticulocythémie est mal précisée.

Cette anémie hémolytique remontant à la première enfance est sphérocytaire, malgré l'absence d'une mesure de la résistance globulaire. En effet, l'enquête trouve dans les antécédents ou collatéraux :

a) *Une sœur :* ictère néonatal de courte durée, mais jamais d'ictère ultérieur.

b) *Mère de la malade :* rien à signaler.

c) *Père de la malade :* radiothérapie splénique à six ans ; une jaunisse à seize ou dix-sept ans. Pendant son enfance, il avait une splénomégalie, se fatiguait rapidement et avait fait plusieurs épisodes subictériques.

A l'examen : teinte jaune des téguments ; rate hypertrophiée.

Etude hématologique :

— résistance globulaire diminuée ;
— bilirubine libre : 20 mg/l ;
— bilirubine totale : 25 mg/l.

La splénectomie est décidée. Elle est faite par le Docteur Gouzon, le 15 juillet 1964. Volumineuse rate libre d'adhérence. Foie d'aspect normal. Vésicule et voie biliaire principale ne contenant pas de calcul.

Les suites opératoires sont excellentes sans aucune complication.

OBSERVATION N° 2

Agée de treize ans et demi, Jacqueline L... entre dans le service, le 8 juillet 1958, pour splénomégalie importante.

Cette splénomégalie a été constatée pour la première fois à l'âge de quatre ans. Elle est variable et, au cours de divers examens échelonnés depuis 1952, on trouve dans le flanc gauche une masse de caractère variable suivant les périodes :

— tantôt masse du volume d'un rein donnant l'impression d'une rate ectopique ;
— tantôt masse volumineuse descendant jusqu'à l'ombilic ;
— tantôt encore plus volumineuse, plongeant jusque dans le bassin ;
— à certains moments, par contre, l'examen ne révèle aucune anomalie : rate seulement facilement percutable (avec aire de percussion un peu plus grande que normalement), mais seulement accrochable pendant la respiration profonde.

Dans tous les cas, cette masse est indolente. Il semble que les poussées hypertrophiques s'accompagnent presque toujours d'une légère anémie avec : pâleur des muqueuses et parfois subictère des conjonctives.

Mais la résistance globulaire a toujours été normale.

Lors de son entrée à l'hôpital, le 8 juillet 1958 :

— la température est à 37°8 ;
— pas de pâleur des téguments ni des muqueuses ;
— pas de subictère.

La rate est hypertrophiée, descendant jusque dans la fosse iliaque gauche, atteignant l'ombilic et la ligne médiane. Elle est ferme, indolente avec bord antérieur crénelé. Le foie n'est pas gros. Il existe une petite adénopathie inguinale bilatérale indolente. Tout le reste de l'examen est négatif.

Le 10 juillet 1958, l'examen hématologique montre :
— G.R. : 3.860.000 ; Hb : 70 % ; réticulocytes : 5 % ;
— G.B. : 4.000 ; polyn. : 66 ; éos. : 4 ; lymph. : 26 ; mono. : 4 ;
— plaquettes : 195.000.

Résistance globulaire :
— début d'hémolyse : 5,4 ;
— hémolyse partielle : 4,8 ;
— hémolyse totale : 4.

Tests hépatiques normaux.

L'enquête ne retrouve aucun répondant familial, aucun autre cas dans les antécédents ou collatéraux.

Néanmoins, il s'agit d'une anémie familiale, type Minkowski-Chauffard, dont la particularité clinique a été de se manifester depuis 1952 jusqu'à maintenant, essentiellement par une splénomégalie évoluant par poussées.

Les poussées de splénomégalie coïncident malgré tout avec ictère et déglobulisation, mais les examens hématologiques antérieurement pratiqués n'avaient jamais révélé une tare de la résistance globulaire.

L'enfant est reprise le plus vite possible par sa famille et doit être suivie en ville par le Docteur Bach.

OBSERVATION N° 3

Ghislaine C..., née le 25 août 1959, est vue pour la première fois par le Professeur Fournier, à Lille, le 25 mars 1960 ; elle pesait 6,480 kg ; on notait alors :
— pâleur très marquée des muqueuses ;
— une hépato-splénomégalie modérée ;
mais pas d'adénomégalie, pas de purpuras, ni d'ecchymose, ni de subictère conjonctival.

Le bilan biologique révèle :
— G.R. : 2.170.000 ; Hb : 43 % ; V.G. : 0,92 ; réticulocytes : 17,5 % ; diamètre moyen des hématies : 6,5 ;
— G.B. : 14.820 ; polyn. : 14 ; éos. : 4 ; lymph. : 7 ; mono. : 3 ;
— anisocytose avec forte microcytose, polychromatophilie ;
— réaction de Coombs directe : négative ;
— résistance globulaire diminuée : hémolyse débutant à 7,1 ;
— bilirubinémie indirecte : 20 mg/l.

Il s'agit d'une maladie de Minkowski-Chauffard avec microsphérocytose. Les crises de déglobulisation intense nécessitent plusieurs transfusions sanguines.

A la sortie du service, elle est à nouveau colorée et pèse 6,500 kg.

En décembre 1960 : deuxième séjour pour une transfusion.

En août 1964 : nouvelle poussée évolutive.

Le bilan biologique du 12 octobre 1964 révèle :
— G.R. : 3.120.000 ; Hb : 55 % ; diamètre moyen des hématies : 5,4 μ ;

— G.B. : 8.400 ; polyn. : 61 ; éos. : 1 ; lymph. : 33 ; mono. : 2 ; plaquettes : 500.000 ;
— réticulocytes : 23 % ;
— bilirubine libre : 32 mg ;
— bilirubine totale : 54 mg.

Résistance globulaire :
— début d'hémolyse : 8 ;
— hémolyse partielle : 7,4 ;
— hémolyse totale : 3,6.

L'enquête familiale retrouve :

a) *Un père* qui a présenté, en 1940, un épisode anémique jusqu'à 1 million. On constate alors une grosse rate. Ictère avec de temps à autre des crises abdominales ; pas de coliques hépatiques ; pas de transfusion. Jusqu'en 1957, pas de nouvelle anémie. A cette époque, à l'occasion d'ulcères variqueux, on découvre la maladie de Minkowski-Chauffard. On fait alors la splénectomie + cholécystectomie (plusieurs calculs).

b) *Un oncle paternel :* rate non palpable ; subictère parfois ; anémie (nous n'avons pu obtenir de renseignements plus précis).

La splénectomie est effectuée le 21 octobre 1964 par le Docteur Gouzon. Volumineuse rate libre d'adhérence. On note la présence de cinq rates accessoires : deux dans le hile, trois dans le grand épiploon qui sont également enlevées.

L'anémie est corrigée de 1 million en douze jours, mais existence d'une hyperplaquettose à 910.000.

Un mois après, le bénéfice de la splénectomie sur l'hémolyse est certain : bon état général, teint rose, conjonctive colorée, pas de subictère.
— G.R. : 5.120.000 ; Hb : 80 % ; V.G. : 0,78 ; plaquettes : 390.000.

OBSERVATION N° 4

La dernière observation est intéressante dans la mesure où elle nous permet de revoir dix-sept ans après une malade qui a subi une splénectomie en 1948 pour ictère hémolytique.

Née le 10 août 1939, Jeanne T... est admise à l'hôpital après un accident lipothymique pour lequel les différents examens pratiqués restent négatifs.

La première hospitalisation remonte au 21 avril 1947 où, âgée de sept ans et demi, l'enfant est vue pour : teint subictérique à l'état chronique depuis l'âge de quatre ans et demi.

Puis, ictère en 1943 très foncé avec surcoloration des urines, décoloration des matières, sans fièvre, sans douleurs, vomissements bilieux. L'ictère a duré trois jours : la surcoloration des urines dure huit jours, les vomissements durent huit jours.

Depuis, l'enfant a continué à grandir et à grossir et n'a refait qu'une poussée ictérique au moment de la vaccination triple (première injection) avec vomissement pendant vingt-quatre heures. Epistaxis à répétition.

L'examen révèle :

— ictère léger des téguments ;
— subictère des conjonctives très léger ;
— anémie importante ;
— la rate est hypertrophiée, palpable à trois travers de doigt sur les fausses-côtes ;
— le foie dépassant d'un travers de doigt, douloureux à la palpation.

L'étude biologique faite le 12 avril 1947 montre :

— G.R. : 2.640.000 ; Hb : 65 % ;
— G.B. : 7.200 ; polyn. : 70 ; éos. : 1 ; baso. : 1 ; moyens mono. : 10 ; lymph. : 5 ; mono. : 6 ;
— anisocytose et importante poïkilocytose ;
— résistance globulaire : $H_1 = 5,8$; $H_2 = 2,8$;
— bilirubine : 25 mg ‰.

L'enquête ne retrouve aucun répondant familial, aucun autre cas dans les antécédents ou collatéraux. Chez deux tantes paternelles de la malade, âgées respectivement de soixante et un et soixante-dix ans, on retrouve le même teint que l'enfant, mais elles n'ont jamais présenté d'accident. Le grand-père paternel présente la même couleur de téguments.

Le 2 octobre 1947 :

— G.R. : 3.060.000 ; hématies réticulo-filamenteuses : 14 % ;
— G.B. : 13.200 ; polyn. : 55 ; éos. : 15 ; moyens mono. : 23 ; lymph. : 5 ; mono. : 1 ;
— anisocytose et poïkilocytose ;
— résistance globulaire : $H_1 = 5,4$; $H_2 = 4,4$; $H_3 = 2,4$;
— bilirubine : 28 mg ;
— cholestérolémie : 2 g ;

En janvier 1948, nouvelle poussée évolutive qui nécessite une hospitalisation (G.B. : 1.580.000).

La splénectomie est décidée le 19 mai 1948. Elle est faite par le Docteur Boppes. Splénectomie sans incident.

Nous revoyons la malade en février 1949. Elle n'a pas eu d'examen hématologique depuis, elle va bien, a grandi et a grossi.

Le bilan biologique montre :

— G.R. : 4.760.000 ; le diamètre des hématies est compris entre 5 et 8 μ ; réticulocytes : 4 % ;
— G.B. : 14.200 ; polyn. : 47 ; éos. : 10 ; moyens mono. : 30 ; lymph. : 2 ; mono. : 10,5 ;
— résistance globulaire : $H_1 = 5,4$; $H_2 = 3,6$; $H_3 = 4,8$.

La malade revient en octobre 1953 pour un ictère foncé des téguments et des muqueuses. Coloration des urines, décoloration légère des selles.

La puberté est apparue peu après l'ablation de la rate et s'est faite normalement.

Depuis la splénectomie, il semble que la malade a plus facilement des ecchymoses, saigne plus longtemps.

Le bilan hématologique du 22 octobre 1953 montre :

— G.R. : 4.200.000 ;

— G.B. : 10.000 ; polyn. : 31 ; éos. : 3,5 ; lymph. : 63 ; mono. :2 ;

— réticulocytes : 17 % ;

— résistance globulaire : $H_1 = 5,6$; $H_3 = 2,6$.

CHAPITRE II

ETIOLOGIE

Les anémies hémolytiques s'opposent aux anémies par dyshématopoïèse. Elles procèdent par excès de destruction globulaire.

La connaissance des anémies hémolytiques est née avec celle des ictères hémolytiques individualisés par MINKOWSKI, dès 1900. La notion d'hémolyse acquise n'est entrée en pathologie que quelques années plus tard. C'est à HAYEM et WIDAL que l'on doit, en 1907, des idées précises sur les anémies hémolytiques acquises.

La question a repris toute son actualité avec les recherches sur les sous-groupes sanguins et l'introduction de techniques nouvelles.

MECANISME DE L'HEMOLYSE

Différents mécanismes sont responsables des phénomènes hémolytiques. Il est des hémolyses par facteurs d'agression extérieure aux globules que nous n'étudierons pas ici. Il est des hémolyses par fragilité anormale essentielle des globules.

Les globules rouges ont une survie habituelle de 120 jours environ. Constitutionnellement, le globule rouge peut présenter une fragilité anormale ; il s'agit le plus souvent d'un trouble du gène héréditairement transmis.

Un premier type est réalisé par le microsphérocyte à fragilité osmotique exagérée de l'ictère hémolytique congénital.

L'osmose débute normalement à 0,5 % dans les solutions salines, elle est totale à 0,3 %. Elle se fait à travers la membrane lipidique d'enveloppe, qui semble être altérée dans la maladie hémolytique congénitale, d'où déformation micro-sphérocytaire par une sorte de gonflement sphérique du disque qui est normalement le globule rouge.

Le trouble génétique peut également porter sur une altération de l'hémoglobine. Les drépanocytoses désorganisent la constitution du globule avec précipitation cristalline de l'hémoglobine anormale et peu soluble.

Une autre transformation pathologique de l'hémoglobine aboutit à une espèce voisine de l'hémoglobine fœtale dans la maladie de Cooley.

Le globule en cible qui en résulte est en général plus résistant à l'osmose, mais cependant plus rapidement sénescent et dilacérable.

EFFETS SECONDAIRES DE L'HEMOLYSE

Les destructions massives dues à l'hémolyse procèdent souvent par poussées successives et sont parfois redoutables. Elles entraînent deux ordres de conséquences :

1) *Signes de destruction :*

L'anémie est la première conséquence avec surcharge en hémoglobine pure entraînant une hyperbilirubinémie non conjuguée avec présence d'urobiline dans les urines et élévation du taux de fer sérique.

2) *Signes de réparation hématopoïétique :*

Ils sont directement entraînés par l'hémolyse qui est un moteur naturel puissant de l'hématopoïèse. Il existe une hyperactivité érythroblastique médullaire considérable, sauf inhibition secondaire dans certaines formes.

Le sang périphérique contient des globules immaturés, nucléés, des réticulocytes. La macrocytose des hématies témoigne aussi de leur prématurité.

CHAPITRE III

LA MALADIE HEMOLYTIQUE HERIDITAIRE TYPE "MINKOWSKI-CHAUFFARD"

La description de cette maladie commencée par HAYEM, poursuivie par MINKOWSKI, a été définitivement tracée par CHAUFFARD. Sa nature familiale et constitutionnelle a été bien précisée par R. DEBRÉ et M. LAMY.

Cette maladie est caractérisée par un ictère purement pigmentaire, une anémie, une splénomégalie.

Du point de vue hématologique, on note une réticulocytose, une micro-sphérocytose et une diminution de la résistance globulaire. Ajoutons qu'elle se transmet selon le mode dominant.

I. — CLINIQUE

1) Début

Il est rare que la maladie hémolytique se dévoile de façon très précoce. Il est cependant des observations où l'attention a été attirée par un ictère insolite dès les premières semaines.

Plus souvent, la maladie se dévoilera dans l'enfance ou l'adolescence, par une crise brutale de déglobulisation avec fièvre à 39°-40° et pâleur intense des téguments et des muqueuses. Une anémie chronique avec splénomégalie, un ictère passager peuvent encore marquer le début.

Il est cependant fréquent que la tare reste muette cliniquement.

2) Symptomatologie

Elle est dominée par une triade caractéristique, associant ictère, anémie et splénomégalie.

a) L'ictère :

C'est le signe majeur de la maladie. Il est dissocié, purement pigmentaire, sans signes de rétention biliaire.

Les urines sont de coloration normale, ne contenant ni bilirubine, ni pigments.

L'urobiline est présente en quantités notables dans les urines.

Les selles sont normalement colorées.

Cet ictère est sujet à de grandes variations et manque, en fait, bien souvent chez l'enfant.

b) L'anémie :

C'est le reflet de la destruction globulaire. Elle est plus fréquente, modérée, parfois masquée par l'ictère et donne au malade un teint « citron clair ».

Elle non plus n'est pas constante.

c) La splénomégalie :

C'est le signe le plus constant.

Son importance est très variable et évolue par poussées, comme la maladie.

Elle peut ne dépasser les fausses-côtes que de un à deux travers de doigt. Elle peut, à l'inverse, atteindre l'ombilic ou la crête iliaque.

Elle est lisse, souvent indurée, pas douloureuse à la palpation.

d) La fièvre :

Elle est loin d'être exceptionnelle. En dehors des clochers contemporains des grandes poussées de déglobulisation, on peut observer des décalages thermiques modérés correspondant à la destruction des hématies et à la résorption des stromas globulaires.

e) L'hépatomégalie :

Elle est assez fréquente, mais modérée, plus marquée lors des poussées évolutives, parfois douloureuse.

f) Les adénomégalies :

Très inconstantes, elles peuvent s'observer dans les régions cervicales ou axillaires, à titre de foyers hétérotopiques d'hématopoïèse.

g) Des anomalies morphologiques :

Elles peuvent s'observer fréquemment et sont des arguments diagnostiques de valeur.

Il s'agit essentiellement de déformations crâniennes rappelant l'oxycéphalie : brachycéphalie, absence de saillie orbitaire.

En outre existent :

— épaississement considérable des os de la voûte crânienne avec parfois aspect en « poils de brosse » ;

— absence de réduction des sinus.

Ces déformations seraient en rapport avec l'hyperactivité médullaire qui tendrait à hypertrophier les os.

3) Etude hématologique

Elle va objectiver les aspects particuliers de la maladie.

a) Signes résultant de la destruction des hématies :

— *L'anémie :*

Habituellement modérée : 3 à 4 millions, elle s'accentue lors des poussées évolutives jusqu'à 2 ou même 1 million.

Cette anémie reste normochrome.

— *L'hyperbilirubinémie :*

Elle reste le meilleur témoin de l'hémolyse. Non conjuguée, elle est plus ou moins augmentée dans le sérum.

b) Signes traduisant la régénération :

— *La réticulocytose :*

Est habituellement élevée, jusqu'à 20 ou 30 %, la normale étant à 1 ou 2 %.

Parfois seront retrouvées des hématies ponctuées, des hématies nucléées.

— *L'érythroblastose médullaire :*

Elle traduit l'activité régénératrice de la moelle osseuse. Cette réaction est parfois très intense, le taux des érythroblastes circulants pouvant atteindre 50 %.

c) Signes témoignant de la dystrophie érythrocytaire :

— *Micro-sphérocytose :*

Le diamètre de la plupart des hématies est très inférieur à la normale : 5,5 microns au lieu de 7,7.

L'hématie garde cependant un volume normal, ce qui implique une augmentation d'épaisseur, d'où sphérocytose.

— *Diminution de la résistance globulaire :*

Elle est mise en évidence par l'immersion d'hématies dans des solutions chlorurées hypotoniques.

L'hémolyse débute normalement dans les solutions à 4,6 ‰, est franche dans les solutions à 4 ‰ et totale dans les solutions à 3,6 ‰.

Dans la maladie hémolytique, l'hémolyse est précoce et débute à des solutions de 6 ou 8 ‰. On note encore un allongement de la courbe d'hémolyse reflétant l'inégale sensibilité des hématies à l'égard de ces solutions hypotoniques.

Mais une résistance globulaire normale ne doit pas faire écarter le diagnostic.

d) On doit encore noter :

que le nombre de leucocytes est habituellement normal, parfois un peu augmenté lors des crises de déglobulisation. La forme leucocytaire, le nombre des plaquettes sont normaux.

Enfin, on ne trouve pas d'hémolysine.

II. — EVOLUTION

La maladie hémolytique héréditaire est une affection essentiellement chronique, sans guérison spontanée.

Elle peut être longtemps bien tolérée, permettant une vie normale jusqu'à un âge avancé.

Des complications sont cependant souvent notées.

1) Crises aiguës

Ce sont des crises hémolytiques qui sont davantage vues chez l'enfant que chez l'adulte.

Leur début est brutal, sans raison apparente.

Il s'associe : fièvre élevée, prostration, douleurs abdominales et parfois syndrome méningé. La pâleur est impressionnante, l'ictère fonce nettement.

Le chiffre des globules rouges tombe à 1 ou 2 millions.

Cette crise évolue habituellement en une quinzaine de jours vers sa guérison. Cependant, des cas mortels ont été rapportés.

L'aspect de ces crises peut être moins alarmant, se réduisant à une poussée fébrile ou à des douleurs abdominales.

2) Les crises vésiculaires

Elles s'observent surtout chez l'adulte. Elles s'expliquent par la précipitation de bilirubinate de chaux et peuvent réaliser une véritable crise de colique hépatique. Elles aboutissent parfois à une obstruction cholédocienne avec ictère.

On peut en rapprocher les crises de goutte parfois observées avec hyperuricémie.

3) Les ulcères de jambe

Ils sont rares, indépendants de toute altération vasculaire et siègent à la jambe ou au pied. Ils sont douloureux, de longue durée et ne sont guéris qu'après splénectomie.

4) Autres complications

Elles sont plus rares.

Il en est de cardiaques par retentissement myocardique de l'anémie et d'oculaires exceptionnelles.

Enfin, le retentissement sur la croissance est net, aboutissant au maximum à un véritable infantilisme.

III. — FORMES CLINIQUES

1) Formes frustes

Les formes frustes sont fréquentes et doivent être bien connues.

L'anémie peut être modérée, évoluant par poussée. Une splénomégalie associée orientera les recherches.

2) Formes splénomégaliques

Les formes splénomégaliques pures ne sont pas rares, découvertes en particulier lors d'une enquête familiale.

IV. — GENETIQUE

L'explication de l'hémolyse semble liée à une véritable malformation de l'hématie, tant la forme et la labilité sont constitutionnellement anormales.

La maladie hémolytique est une affection héréditaire, ainsi que l'ont montré R. Debré et M. Lamy. Ces auteurs ont établi qu'il s'agissait d'une transmission par caractère mendélien autosomique dominant.

La transmission se fait toujours d'ascendant à descendant de façon continue.

Dans la descendance des sujets qui, appartenant à une famille tarée, ont été épargnés, on ne trouve que des individus normaux.

V. — TRAITEMENT

1) Médical

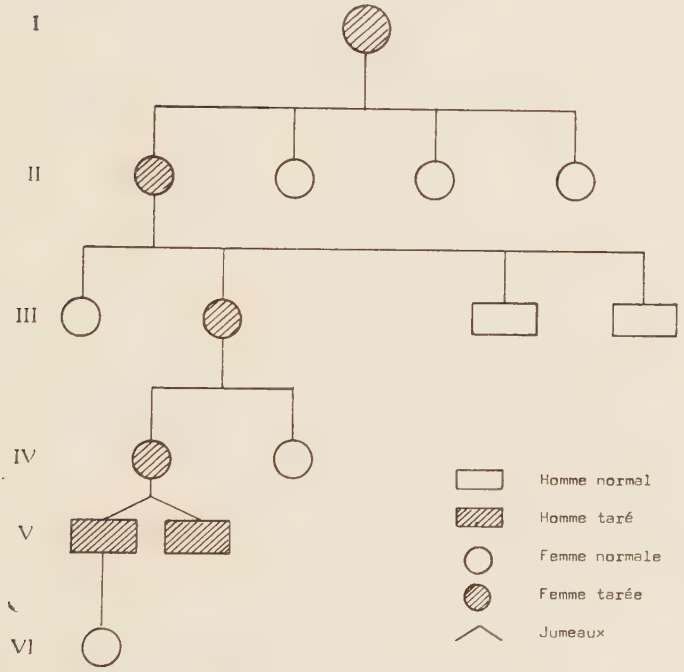
Il n'existe qu'une thérapeutique, purement symptomatique d'ailleurs, c'est la transfusion sanguine, emploi de sang frais de préférence, qui rend les plus grands services lors des crises d'hémolyse aiguë. Mais elle doit être strictement iso-groupe et pratiquée en perfusion lente, goutte à goutte.

2) Chirurgical

C'est le meilleur traitement prophylactique que réalise la splénectomie pratiquée avant la puberté, en période de rémission ; elle permet la disparition des signes cliniques et un développement normal de l'enfant.

La tare, cependant, demeure, il faut bien le souligner.

MALADIE HÉMOLYTIQUE HÉRÉDITAIRE
(*d'après* R. DEBRÉ, M. LAMY et G. SÉE)



VI. — DIAGNOSTIC

La maladie risque fort d'être méconnue devant certains aspects trompeurs et de graves erreurs risquent d'être commises.

On peut ainsi discuter :

— une endocardite maligne en raison de la fièvre avec anémie, splénomégalie et souffle cardiaque ;

— une appendicite devant les douleurs abdominales ;

— un ictère infectieux.

En dehors des poussées, il faudra éliminer : leucose, réticulose maligne, hypertension portale.

L'hyperhémolyse reconnue, on élimine les autres syndromes hémolytiques congénitaux et acquis.

CHAPITRE IV

LES AUTRES ANEMIES HEMOLYTIQUES GENOTYPIQUES

Parmi celles-ci, il faut distinguer :

1) Les hémoglobinoses :
   — thalassémie ;
   — drépanocytose ;
   — hémoglobinose C, E, S.

2) L'elliptocytose génotypique.

3) L'anémie hémolytique génotypique non sphérocytaire que les travaux récents ont dissocié.

LES ELEMENTS DU DIAGNOSTIC

Ils sont constitués par un certain nombre d'examens systématiques.

a) Examen morphologique des frottis érythrocytaires dont nous envisagerons les résultats lors de chacune des affections.

b) Mesure de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium et dans la mesure de survie des globules rouges.

c) Analyse électrophorétique de l'hémoglobine du malade.

d) Mesure de la résistance a la dénaturation alcaline qui permet de reconnaître l'hémoglobine fœtale.

e) L'ÉTUDE ISOTOPIQUE permet de préciser le lieu de la séquestration des hématies et d'étudier la survie des hématies.

f) L'ENQUÊTE FAMILIALE, enfin, s'impose toujours afin de dresser un arbre généalogique et de retrouver des cas analogues chez les ascendants ou descendants.

I. — LES HEMOGLOBINOSES

1) La thalassémie

C'est une affection se rencontrant uniquement chez les sujets originaire du bassin méditerranéen.

a) LA MALADIE DE COOLEY, qui en est la forme majeure, est une maladie gravissime qui n'autorise jamais une survie très longue. Elle réalise un facies mongoloïde aux yeux bridés avec pâleur extrême, splénomégalie énorme et arrêt du développement.

b) LA MALADIE DE RIETTI-GREPPI-MICHELI, ou forme mineure de la thalassémie, dont elle représente l'hétérozygotisme, est compatible avec une existence prolongée. Se manifestant par une splénomégalie ictéro-anémique, elle est assez rare.

c) LA MALADIE DE SILVESTRONI-BIANCO, ou forme minime de la thalassémie, est fréquente et demande à être recherchée sur des critères hématologiques et génétiques.

Le diagnostic repose sur la constatation de target-cells ou de microcytes pâles dont la résistance aux solutions hypotoniques est augmentée, signe pathognomonique.

Enfin, il existe une persistance de l'hémoglobine fœtale qui résiste à la dénaturation alcaline.

2) L'hémoglobinose SS ou sicklanémie

Elle s'observe chez les Noirs à tout âge et se traduit par des douleurs osseuses, des accidents fébriles, des arthralgies, parfois une splénomégalie ou un ulcère chronique de jambe. L'évolution peut être mortelle. Après un voyage aérien, on peut observer une hématurie, une douleur violente de l'hypochondre gauche, symptomatique d'un infarctus de la rate, une thrombose périphérique ou centrale.

Le diagnostic repose sur la constatation d'hématies en cible, d'hématies en faucille qui signent le diagnostic. La résistance globulaire est normale et l'électrophorèse montre une hémoglobine anormale, S, migrant entre les hémoglobines C et A.

Il existe là aussi des formes homo et hétérozygotes.

3) Hémoglobinose C

Frappe surtout les Noirs et est compatible, même dans les formes homozygotes avec une longue survie.

Son diagnostic repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine.

4) Hémoglobinose E

Se rencontre chez les Asiatiques et, elle comme les autres, peut être associée à une thalassémie ou une sicklanémie réalisant une forme plus grave.

II. — ELLIPTOCYTOSE CONSTITUTIONNELLE

Peut se voir dans toutes les races, à tous les âges. Seul l'examen hématologique peut faire la preuve de l'étiologie de cette anémie hémolytique.

III. — LES ANEMIES HEMOLYTIQUES GENOTYPIQUES NON SPHEROCYTAIRES

A la lumière des découvertes récentes, on peut entrevoir l'existence de quatre groupes distincts selon l'anomalie biochimique.

a) Celui résultant d'un déficit en un enzyme intervenant dans la glycolyse anaérobie :

Le vieillissement et la mort d'un globule rouge normal s'accompagne d'une diminution de l'activité de la plupart des enzymes qui interviennent dans la glycolyse. Ce phénomène est responsable de la mort de la cellule, de l'hémolyse physiologique. Au cours de certaines anémies hémolytiques congénitales, les hématies sont constitution-

nellement déficitaires en un enzyme déterminé et se comportent comme des hématies prématurément vieillies.

Les deux déficits actuellement connus concernent la pyruvate-kinase et la diphosphoglycéromutase.

Certaines elliptocytoses héréditaires sont sans doute à ranger dans ce chapitre.

b) Celui concernant un déficit dans le système qui protège a l'état normal l'hème, la globine et les groupements S-H de la membrane contre l'oxydation :

Deux groupes d'anémies hémolytiques sont à ranger dans ce chapitre : l'anémie avec déficit en G-6-PD ; l'anémie avec insuffisance constitutionnelle en G-SH.

c) Celui ou l'hémoglobine possède une tendance pathologique a l'oxydation parce que la globine elle-même est anormale :

Dans ce groupe se rangent l'anémie hémolytique avec hémoglobine Zurich et peut-être l'anémie hémolytique avec corps d'inclusion et urines noires.

d) Celui ou l'anomalie biochimique intéresse les constituants de la membrane de l'hématie, phospholipides en particulier.

La sphérocytose héréditaire est peut-être à ranger dans ce chapitre.

CONCLUSION

La maladie hémolytique de Minkowski-Chauffard est une affection héréditaire transmise selon le mode dominant. Elle se démasque habituellement chez l'enfant — pour trois de nos malades sur quatre, l'âge de début oscillait entre quatre et sept ans, un seul cas fut décelé dès le septième mois — ou l'adolescent par une crise aiguë de déglobulisation, d'hémolyse intense, associant typiquement fièvre, anémie et douleurs abdominales.

Ce n'est là qu'accentuation dramatique des signes habituels faits d'un ictère discret « café au lait », en raison de son association à une pâleur plus ou moins nette liée à l'anémie. L'existence d'une splénomégalie fait rechercher et découvrir une microsphérocytose avec diminution de la résistance globulaire, dont le contraste avec les signes de régénération médullaire signe le diagnostic.

De nos observations, il ressort que s'il est parfois des cas où la maladie de Minkowski-Chauffard est facilement reconnue sur la réunion de trois critères majeurs : une sphérocytose, une fragilité osmotique, une enquête familiale concluante : l'un des deux parents étant atteint, puisque la maladie se transmet comme un caractère autosomal dominant (*obs. n° 3*). Il n'en reste pas moins que dans certains cas la sphérocytose est absente ou discrète, la résistance globulaire normale ou peu perturbée ; l'enquête familiale, sans compter les difficultés que l'on a de faire préciser les antécédents lointains et même la date de début de la maladie, n'est pas toujours significative (*obs. n° 2*). Et bien souvent, même lorsque la nature constitutionnelle de l'anémie semble ne pas faire de doute, sa transmission héréditaire comme un caractère autosomal dominant fait défaut, les parents paraissent normaux (*obs. n° 4*); ce qui laisse supposer qu'un des parents est porteur du gène morbide, la tare ne s'extériorisant chez lui par aucun signe clinique ou biologique actuellement décelable, mais comportant des stigmates encore inconnus.

La possibilité et la gravité des complications (crises aiguës, crises vésiculaires, troubles du développement) incitent au seul traitement prophylactique efficace : la splénectomie qui doit être complétée par

l'ablation des rates accessoires éventuelles (un cas sur quatre de nos malades), car celles-ci pourraient être à l'origine des récidives. Dans tous les cas où elle a été pratiquée (ici trois fois sur quatre), la splénectomie a été facile et a montré une rate hypertrophiée, régulière, lisse, ferme sans être dure, sans aucune adhérence.

Quant aux anémies hémolytiques génotypiques non sphérocytaires qui peuvent se confondre avec les formes frustes ou incomplètes de maladie de Minkowski-Chauffard, elles sont en voie de dissociation, selon que le trouble porte sur les enzymes de la glycolyse anaérobie, le système de protection de la globine ou de la membrane, ou sur les constituants de la membrane elle-même. Ces études révèlent la complexité indéfinie des systèmes formateurs, des substrats sur lesquels s'exercent les actions enzymatiques de ces derniers et constituent une voie neuve et remarquable de recherche.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
LAPLANE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

BERNARD-DREYFUS. — Anémies hémolytiques héréditaires non sphérocytaires. (*Presse Médicale,* 27 avril 1963, 71, 1067.)

CROIZAT. — Mécanismes de l'hémolyse. (*Rev. Prat.,* VIII, n° 1.)

DAUSSET. — Immuno-hématologie biologique et clinique. (Flammarion, 1956.)

— Classification et test des anémies hémolytiques. (*Presse Médicale,* 1953, 61, p. 4.)

FRÉZAL et REY. — Erreurs congénitales portant sur le métabolisme des lipides. (*Rev. Franç. de Clin. et Biol.,* 1962, 7, 196.)

LAMY, FRÉZAL, POLONOWSKI et REY. — Absence congénitale de bêta-lipoprotéines. (*Presse Médicale,* 1961, 69, 1511.)

DEBRÉ, LAMY, SÉE et SCHRAMECK. — Maladie hémolytique familiale. Etude de 25 cas personnels. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* 15 mai 1936, n° 17.)

LAMY. — Précis de génétique médicale. (Paris, G. Doin édit., 1952.)

LELONG, FLEURY, ALAGILLE et coll. — L'anémie hémolytique constitutionnelle non sphérocytaire avec pigmenturie : un cas avec étude enzymatique. (*Nouv. Rev. Franç. Hémat.,* 1961, 1, 819.)

SHAHIDI et DIAMOND. — Enzyme deficiency in erythrocytes in congenital non spherocitic hemolytic anemia. (*Pediatrics,* 1959, 24, 245.)

WORMS, BERNARD (J.) et BESSIS. — Anémie hémolytique congénitale avec inclusions intra-érythrocytaires et urines noires. Rapport d'un nouveau cas avec étude au microscope électronique. (*Nouv. Rev. Franç. d'Hémat.,* 1961, 1, 805.)

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV[e]